

儿童患者(年龄6个月)的急性细菌性鼻窦炎及社区获得性肺炎、咽炎/扁桃腺炎；尚未确定本品在治疗未满2岁的咽炎/扁桃腺炎患者时的安全性和有效性。

【老年用药】

在口服阿奇霉素的多剂量临床试验中，9%的患者(458/4949)年满65岁，3%的患者(144/4949)年满75岁。据观察，这些受试者和年轻受试者之间在安全性或有效性方面总体上无差异；在报告的其他临床试验中也未发现老年和年轻患者之间在药效方面存在差异，但不排除部分老年患者具有更高的敏感性。

与年轻患者相比，老年患者可能更容易发生尖端扭转型心律失常。(参见【注意事项】)

【药物相互作用】

★ 奈非那韦

临床试验，联合使用单剂量阿奇霉素口服，可使阿奇霉素血清浓度升高。虽然与奈非那韦已知无需调整阿奇霉素的剂量，但必须密切监测阿奇霉素已知不良反如肝酶异常和听力损害。

★ 华法林

在一项针对22名健康男性的研究中，为期5天的阿奇霉素治疗随后服用华法林并未影响凝血酶原时间。尽管如此，自发性上市后报告提示合并使用阿奇霉素可能增强口服抗凝药的作用。患者合并使用阿奇霉素和口服抗凝药物时，应严密监测凝血酶原时间。

★ 其他

针对阿奇霉素及其可能合用的其他药物之间的相互作用进行了相关研究。按治疗剂量使用时，阿奇霉素对阿托伐他汀、卡马西平、西替利嗪、去羟肌昔、依非韦仑、氯喹、地那韦、咪达唑仑、利福布丁、西地那非、齐多夫定(静脉和口服给药)、三唑仑、甲氧氟胺(磺胺甲异噁唑或齐多夫定)的口服给药的药动学影响不大。合用时，依非韦仑或氯喹对阿奇霉素的药代动力学影响不大。阿奇霉素与上述任何药物合用时，无需调整任一药物的剂量。

临床试验中尚未报道过阿奇霉素与以下药物有相互作用。然而迄今未进行专门的研究评价阿奇霉素与这些药物之间潜在的相互作用。但应用其他大环内酯类药物时曾出现这些情况。因此，在尚无新的研究数据时，阿奇霉素与以下药物合用时宜对患者进行严密观察。

地高辛和秋水仙碱：地高辛和秋水仙碱的血药浓度升高。金盏花或双氢麦角胺：急性麦角中毒，表现为严重外周血管痉挛和感觉迟钝。

特非那定、环孢素、海索比妥和苯妥英浓度升高。对实验室检查的影响：未见对实验室检查结果有影响的报道。

【药物过量】

药物过量时发生的不良反应与推荐剂量的相似，尤其是恶心、腹泻和呕吐。如果药物过量，视需要采取一般对症措施和支持措施。

【药理毒理】

药理作用

阿奇霉素是氮杂环化合物，属大环内酯类抗生素。作用机制：阿奇霉素的抗菌作用机制是与敏感细菌50S核糖体亚基的23S rRNA结合，从而抑制细菌的蛋白质合成和阻止50S核糖体亚基的组成。

药理学：阿奇霉素与红霉素呈现出交叉耐药性。最常见的阿奇霉素耐药机制是23S rRNA靶标的修饰，其中最常见的是甲基化修饰。核糖体修饰可导致其他大环内酯类、林可酰胺类和链阳霉素B的交叉耐药性(MDRS表现)。

抗菌活性：阿奇霉素对下列微生物的大多数分离株具有抗菌活性(包括体外研究和临床感染，参见【适应症】部分)。

革兰阳性菌：β-溶血性链球菌(C组、F组和G组)，草绿色链球菌组。

革兰阴性菌：百日咳博德特氏菌，嗜肺军团菌，厌氧菌，二路普雷沃氏菌，消化链球菌。

其他微生物：解脲脲原体。

药敏试验：在可能时，临床微生物学实验室应为临床医生提供关于医院获得性及社区获得性病原菌的耐药情况的定期报告，此报告应当是当地医院及执业地区用药药物体外药敏试验结果的总结。这些报告应有助于医生选择用于治疗的抗菌药物。

稀释法：用定量方法测定抗菌药的最低抑菌浓度(MIC)。MIC可用于评估细菌对抗菌药的敏感性。应采用标准测定方法(肉汤法或琼脂法)来测定MICs，可根据下表中的标准对测定的MICs值进行解释。

扩散法：用对细菌圈直径进行测定的定量方法，同样可对细菌对抗菌药物的敏感性进行可重复性估计。应采用标准化方法测定细菌圈尺寸。使用含15μg阿奇霉素的纸片检测细菌对阿奇霉素的敏感性。下表提供了纸片扩散法的折点标准。

阿奇霉素敏感性标准

病原菌	稀释法 (MIC, 单位μg/mL)			扩散法 (抑菌圈直径, 单位mm)		
	敏感(S)	中介(I)	耐药(R)	敏感(S)	中介(I)	耐药(R)
流感嗜血杆菌属*	≤4	-	≥12	-	≥12	-
金黄色葡萄球菌	≤2	4	≥8	≥18	14-17	≤13
链球菌(含肺炎链球菌)	≤0.5	1	≥2	≥18	14-17	≤13
卡他莫拉菌	≤0.25	-	-	≥26	-	-

*信息不足以确定“中介”或“耐药”判断标准。

报告结果为“敏感”(S)时表示，抗菌药物在感染部位达到通常可达到的浓度时很可能能够抑制病原体生长。报告为“中介”(I)则提示结果复杂。如果微生物对替代药物、临床可得药物不敏感，那么应该重新检测。此类意味着在药物生理性集集的部位或可能在可重复量使用药物的情况下，此类药物有临床适用性。此类分类也提供了一个缓冲地带，以免因细小的不能控制的危险因素导致判读时出现大的偏差。报告为“耐药”(R)表示抗菌药物即使达到通常可在感染部位达到的浓度，也可能无法抑制病原体生长，应选择其他疗法。

质量控制的药敏试验方法要求采用实验室质控措施，以监测并确保本试验所用用品和试剂的准确性和精密性，以及试验执行人员的操作技术正确。标准阿奇霉素粉末未能得出下表列出的以下MIC值范围。使用15μg阿奇霉素纸片的扩散法应能达到下表列出的标准。

质控菌株	稀释法 MIC (μg/mL)	扩散法 (抑菌圈直径, mm)
金黄色葡萄球菌 ATCC® 25923	不适用	21-26
金黄色葡萄球菌 ATCC29213	0.5-2	不适用
流感嗜血杆菌 ATCC49247	1-4	13-21
肺炎链球菌 ATCC 49619	0.06-0.25	19-25
淋球菌 ATCC 49226	0.25-1	不适用

* ATCC = 美国标准菌株

毒理研究

遗传毒性

在小鼠淋巴瘤试验、人淋巴细胞试验和小鼠骨髓核试验中未见阿奇霉素有潜在致突变作用。

生殖毒性

在雄性和雌性大鼠生育力研究中，在合笼前和合笼期间进行

了64-66天(雌性)或15天(雌性)的阿奇霉素口服给药。当雄性和雌性大鼠均接受了阿奇霉素给药时，在20和30mg/kg/天剂量下可见表面率降低。当剂量从20mg/kg增加到30mg/kg/天(以体表面积计，即从成人每日剂量500mg的0.4倍增加至0.6倍)时，这种较小的妊娠率影响(与同期对照组相比，减少了约12%)并未变得更明显；当配合同时有一只接受给药时，并未观察到这种影响。对任何其他生殖参数未见影响，在10mg/kg/天剂量下对生育力未见影响。

妊娠大鼠和小于于器官生长期分别经口给予阿奇霉素最高至200mg/kg(中等母体毒性)，未见导致胎产畸形。以体表面积计，该剂量分别为成人每日剂量500mg的4倍(大鼠)和2倍(小鼠)。妊娠大鼠于器官生长期经口给予阿奇霉素10、20和40mg/kg/天。在所有组中均可见母体体重减轻或摄入量减少；在这些剂量下(以体表面积计，最高剂量约为成人每日剂量500mg的2倍)，未见胎产毒性或致畸性证据。

在一项围产期毒性试验中，妊娠大鼠从妊娠6天至离乳经口给予阿奇霉素50或200mg/kg。在高剂量下可见母体毒性：摄食量和体重增长减少，分娩延迟增加。在出生后发育期间，在200mg/kg/天剂量下可见对后代的影响(存活率降低和标志发育特征延迟出现)。在另一项大鼠围产期毒性试验中，从妊娠第15天至离乳经口给予最高至200 mg/kg/天的阿奇霉素时未见这些影响。

致毒性

目前尚未进行动物长期试验以评价阿奇霉素是否具有潜在致毒性。

其他毒性

小鼠、大鼠和重复给予阿奇霉素后，一些组织中可发生磷脂病(细胞内磷脂聚集)。已证实大鼠和大鼠给予相当于或小于成人最大推荐剂量的阿奇霉素(以体表面积计)时，许多器官可发生这种改变，如眼、神经节背根、肝、胆囊、肾脏、脾脏和胰腺。停止给予阿奇霉素后，这种改变可以恢复。根据药代动力学数据，大鼠给予阿奇霉素50mg/kg(恢复 C_{max} 为1.3μg/mL，为成人剂量2g时 C_{max} 0.821μg/mL的1.6倍)时可见磷脂病。大鼠给予阿奇霉素10mg/kg(血清 C_{max} 为1μg/mL，为成人剂量2g时 C_{max} 0.821μg/mL的1.2倍)时可见磷脂病。新生大鼠连续18天给予阿奇霉素30mg/kg(以体表面积计，低于儿童剂量40mg/kg)亦可引起磷脂病。新生大鼠连续10天给予阿奇霉素60mg/kg(平均血清 C_{max} 为1.86μg/mL，为儿童剂量下 C_{max} 1.27μg/mL的1.5倍)时可见磷脂病。新生大鼠给予阿奇霉素10mg/kg(平均全血 C_{max} 为3.54μg/mL，为儿童剂量下 C_{max} 值1.27μg/mL的3倍)时可见磷脂病。这些发现对动物和人的意义尚不明确。

【药代动力学】

36例禁食健康男性志愿者口服单剂量500 mg(两片250 mg药片)后，平均(标准差)药代动力学参数为： AUC_{0-24} = 4.3 (1.2) μg·hr/mL， C_{max} = 0.5 (0.2) μg/mL， $T_{1/2}$ = 22 (9.0) 小时。两片阿奇霉素250 mg药片与一片500mg药片之间具有生物等效性。

在一项双向交叉研究中，12例健康的成人志愿者(6例男性和6例女性)每天单剂量服用1500mg阿奇霉素5天(第1天再服用250 mg药片，第2-5天每天一片250mg药片)或3天(第1-3天每天500mg，于第2天(3天方案)和第2-4天(5天方案)的血清样本有足够，各个受试者的血清浓度-时间曲线被拟合至一个3室模型，5天方案和3天方案的相应浓度曲线(AUC)相当。

药代动力学参数 [平均值(标准差)]	3天方案			5天方案	
	第1天	第3天	第5天	第1天	第5天
C_{max} (血清, μg/mL)	0.44 (0.22)	0.54 (0.25)	0.43 (0.20)	0.24 (0.06)	-
血清 AUC_{0-24} (μg·hr/mL)	17.4 (6.2)*	-	14.9 (3.1)*	-	-
血清 $T_{1/2}$	-	71.8 hr	-	68.9 hr	-

*整个3天方案和5天方案的总AUC

吸收

阿奇霉素250 mg胶囊的绝对生物利用度为38%。在一项双向交叉研究中，12例健康受试者服用单剂量500 mg阿奇霉素(两片250 mg药片)，与或不与高脂肪食物同服。结果表明，食物可使 C_{max} 增加23%，但对AUC无影响。

在28例健康成年男性受试者中，阿奇霉素口服混悬剂与食物同服时， C_{max} 增加56%，而AUC不变。

分布

在大致相当于人体暴露浓度的浓度范围内，阿奇霉素的血清蛋白结合率随血清蛋白浓度而变化，血清蛋白浓度为0.02 μg/mL时的蛋白结合率为51%，血清蛋白浓度升高到2 μg/mL时，蛋白结合率降低到7%。

阿奇霉素的抗菌活性与pH值有关，随pH降低而降低。然而，药物在组织中的广泛分布可能与其临床活性有关。

研究表明，阿奇霉素可渗透到人体组织中，包括皮肤、肺、扁桃腺和子宫颈。此外，还通过检测其他组织和体液(骨髓、精液、前列腺液、卵巢、子宫、输卵管、胃、肝脏及胆囊)证实组织分布的广泛性。由于未从阿奇霉素治疗这些部位感染的充分和良好对照研究中获得相关数据，因此这些组织浓度数据的临床意义尚不清楚。

在非炎症性脑膜炎患者中，第一天给予500 mg后连续4天每天给予250 mg时，在脑脊液中检测到非常低的浓度(低于0.01 μg/mL)。

代谢

目前尚未开展评价阿奇霉素代谢的体外和体内研究。

清除

单剂500 mg口服和静脉给药后，阿奇霉素的血浆浓度以多相模式降低，平均表观血浆清除率为630 mL/min，终末消除半衰期为68小时。一般为终末半衰期延长是由于组织广泛摄取之释放药物。给胆汁排泄是阿奇霉素的主要清除途径，且基本上以原型排出。在一周内时间，大约6%的用药量以原形出现在尿液中。

特殊人群的药代动力学

肝肾损害患者

在42例有不同程度肝肾损害的成人(21-85岁)中，对阿奇霉素的药代动力学进行了研究。口服单剂量阿奇霉素1.0g(4x250mg胶囊)后，与肾功能正常(GFR>80mL/min)的受试者相比，轻度至中度肝肾损害(GFR10-80mL/min)受试者的平均 C_{max} 和 AUC_{0-12h} 分别升高5.1%和4.2%。与肾功能正常的受试者(GFR>80mL/min)的受试者相比，重度肝肾损害(GFR<10mL/min)的患者中平均 C_{max} 和 AUC_{0-12h} 分别升高61%和35%。

肝损伤患者

轻度(A级)和中度(B级)肝功能不全患者，其血浆药代动力学与肝功能正常者无明显区别，但有些患者尿中阿奇霉素回收率明显增高，这可能与代偿有关。

男性和女性患者

阿奇霉素在男性和女性受试者的体内过程无显著性差异。建议无需根据性别调整剂量。

老年患者

采用5天治疗方案时，老年志愿者(65-85岁)的药代动力学参数与年轻成人(18-40岁)相似。肝功能正常的老年患者采用儿童给药方案治疗时无需调整剂量。参见【老年用药】。

儿童患者

在两项临床研究中，以两组儿童患者(分别为1-5岁和5-15岁)为对象，在第1天给予10mg/kg阿奇霉素口服混悬剂，然后在第2至第5天给予5mg/kg。1-5岁组的第5天平均药代动力学参数为 C_{max} =0.216μg/mL、 T_{max} =1.9小时，以及 AUC_{0-24} =1.822 μg·hr/mL；5-15岁组的第5天平均药代动力学参数为 C_{max} =0.383 μg/mL、 T_{max} =2.4小时，以及 AUC_{0-24} =3.109 μg·hr/mL。

在另一项研究中，33例儿童患者连续5天每天服用12mg/kg(最大日剂量500mg)，其中31例患者在低脂早餐后接受阿奇霉素药代动力学评估。在该研究中，在服用最后一剂日剂量后测定24小时期间的阿奇霉素浓度。体重超过41.7kg的患者接受500mg的成人最大日剂量。17例患者(体重不超过41.7kg)接受的总剂量为60mg/kg。以下表格所示为服用60mg/kg总剂量的儿童患者的药代动力学数据。

药代动力学参数 [平均值(SD)]	5天方案 (12 mg/kg x 5天)	
	N	17
C_{max} (μg/mL)	0.5	(0.4)
T_{max} (hr)	2.2	(0.8)
AUC_{0-24} (μg·hr/mL)	3.9	(1.9)

尚未在儿童患者中开展单剂量(30 mg/kg剂量)阿奇霉素药代动力学研究。

药物相互作用研究

针对阿奇霉素及其可能合用的其他药物之间的相互作用开展了相关研究。表1给出了合用阿奇霉素对其他药物的药代动力学的影响，其他药物对阿奇霉素的药代动力学的影响见表2。

按治疗剂量合用阿奇霉素对表1中药物的药代动力学的影响不大。与阿奇霉素合用时，建议无需调整表1中药物的剂量。阿奇霉素与依非韦仑或氯喹性合用时，对阿奇霉素的药代动力学影响不大。奈非那韦可显著升高阿奇霉素的 C_{max} 和 AUC 。与表2所列药物合用时，建议无需调整阿奇霉素剂量。(参见【药物相互作用】)

表1 药物相互作用：与阿奇霉素合用其他药物的药代动力学参数

合用药物	合用药物的剂量	阿奇霉素剂量	n	合用药物药代动力学参数比值(合用/不合并阿奇霉素)(90% CI)；无影响=1.00	
				平均 C_{max}	平均AUC
阿托伐他汀	10mg/天×8天	在第6-8天每天口服500mg	12	0.83 (0.63至1.08)	1.01 (0.81至1.25)
卡马西平	200mg/天×2天，然后一天两次200mg×18天	在第16-18天每天口服500mg	7	0.97 (0.88至1.06)	0.96 (0.88至1.06)
西替利嗪	20mg/天×11天	在第7天口服500mg，然后在第8-11天每天250mg	14	1.03 (0.93至1.14)	1.02 (0.92至1.13)
去羟肌昔	一天两次200mg×21天	在第8-21天每天口服1200mg	6	1.44 (0.85至2.43)	1.14 (0.83至1.57)
依非韦仑	400mg/天×7天	在第7天口服600mg	14	1.04*	0.95*
氯喹	口服单剂量200mg	口服单剂量180mg	18	1.04 (0.98至1.11)	1.01 (0.97至1.05)
昂地那韦	800mg，每日三次，共5日	在第5天口服1200mg	18	0.96 (0.86至1.08)	0.90 (0.81至1.00)
咪达唑仑	在第3天口服15mg	在第7天口服500mg×3天	12	1.27 (0.89至1.81)	1.26 (1.01至1.56)
奈非那韦	750mg，每日三次，共11日	在第9天口服1200mg	14	0.90 (0.81至1.01)	0.85 (0.78至0.93)
西地那非	在第1天和第4天各100mg	每天口服500mg×3天	12	1.16 (0.86至1.57)	0.92 (0.75至1.12)
茶碱	在第1、11、25天各静脉注射4mg/kg	在第7天口服500mg，然后在第8-11天每天250mg	10	1.19 (1.02至1.40)	1.02 (0.86至1.22)
茶碱	一次4mg口服	在第6天口服500mg，然后在第7-10天每天250mg	8	1.09 (0.92至1.29)	1.08 (0.89至1.31)
三唑仑	第2天0.125mg	在第1天口服500mg，然后在第2天口服250mg/天	12	1.06*	1.02*
甲氧苄啶/磺胺甲异噁唑	每天口服160 mg/800mg×7天	在第7天口服1200mg	7	0.85 (0.75-0.97)	0.87 (0.80-0.95)
咪唑啉	每天口服500 mg×21天	每天口服600 mg×14天	5	1.12 (0.42至3.02)	0.94 (0.52至1.70)
齐多夫定	每天口服500 mg×21天	每天口服1200mg×14天	4	1.31 (0.43至3.97)	1.30 (0.69至2.43)

* - 未报告90%置信区间

表2 药物相互作用：与其他药物合用时阿奇霉素的药代动力学参数(参见【药物相互作用】)

合用药物	合用药物的剂量	阿奇霉素剂量	n	阿奇霉素的药代动力学参数比值(合用/不合并其他药物)(90% CI)；无影响=1.00	
				平均 C_{max}	平均AUC
依非韦仑	400mg/天×7天	在第7天口服600mg	14	1.22 (1.04至1.42)	0.92*
氯喹	口服单剂量200mg	口服单剂量180mg	18	0.82 (0.66至1.02)	1.07 (0.94至1.22)
奈非那韦	750mg，每日三次，共11日	在第9天口服1200mg	14	2.36 (1.77至3.15)	2.12 (1.80至2.50)

* - 未报告90%置信区间

【贮藏】密封，在干燥处保存。

【包装】纸/铝/聚乙烯药用复合包装：3袋/盒、5袋/盒、6袋/盒、10袋/盒、12袋/盒。

【有效期】24个月

【执行标准】YBH15422002

【批准文号】国药准字H20058153

【上市许可持有人】

名称：苏州东瑞制药有限公司
注册地址：江苏省苏州吴中经济开发区民丰路268号
邮政编码：215124

电话号码：0512-65626868
传真号码：0512-65628688
网址：www.dawnrays.com

【生产企业】苏州东瑞制药有限公司
生产地址：江苏省苏州吴中经济开发区民丰路268号
邮政编码：215124

电话号码：0512-65626868
传真号码：0512-65628688
网址：www.dawnrays.com
产品咨询热线：0400 030 9000